

LA POLYPEPTIDORACHIE

DANS LES
ÉTATS MÉNINGÉS AIGUS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 30 Juin 1938

POUR OBTENIR LE GRADE DE

Docteur en Médecine

PAR

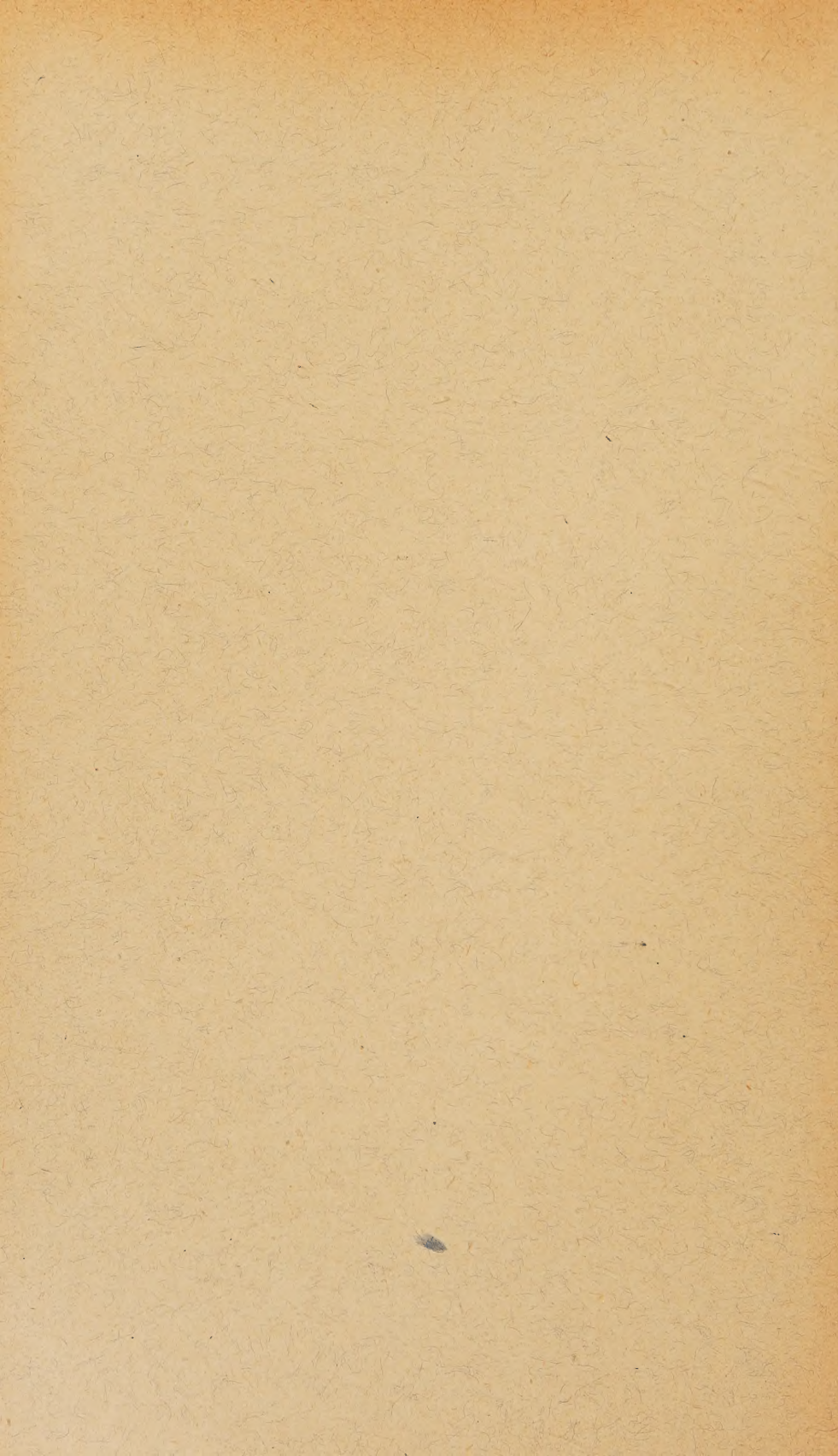
Pierre BOULANGÉ

*Ancien Externe des Hôpitaux
Diplômé d'Hygiène*

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :	{	MM. DE LAVERGNE	professeur.....	<i>President.</i>
		ROBERT	professeur.....	} <i>Juges.</i>
		WOLFF	agrége	
		KISSEL	agrége	

Le candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses
parties de l'enseignement médical

NANCY
SOCIÉTÉ D'IMPRESSIONS TYPOGRAPHIQUES
1938



LA POLYPEPTIDORACHIE

DANS LES
ÉTATS MÉNINGÉS AIGUS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 30 Juin 1938

POUR OBTENIR LE GRADE DE
Docteur en Médecine

PAR

Pierre BOULANGÉ

*Ancien Externe des Hôpitaux
Diplômé d'Hygiène*

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :	{	MM. DE LAVERGNE	professeur....	} <i>President.</i>	
		ROBERT	professeur.....		
		WOLFF	agrégé		} <i>Juges.</i>
		KISSEL	agrégé		

Le candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses
parties de l'enseignement médical

Faculté de Médecine de l'Université de Nancy

Doyen: M. L. SPILLMANN, C. ✱, I ✱

Professeurs honoraires : MM. NICOLAS, ✱, I ✱

WEISS, O ✱, I ✱; BOUIN, O ✱, I ✱; ANCEL, ✱, I ✱;
GARNIER ✱, I ✱; MACÉ ✱, I ✱; P. PARISOT, O ✱, I ✱;
DUFOUR, ✱, I ✱; HOCHÉ, O ✱, I ✱;
FROELICH, ✱, I ✱; LAMBERT, ✱, I ✱.

Professeurs :

Clinique des malad. syphilit. et cutanées	M. L. SPILLMANN, C. ✱, I ✱.
Clinique obstétricale et d'accouchements...	M. A. FRUHHNSHOLZ, O. ✱, I ✱.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. P. JACQUES, ✱, I ✱.
Clinique de chirurgie urinaire	M. P. ANDRÉ, O. ✱, I ✱.
Histologie	M. R. COLLIN, ✱, I ✱.
Anatomie descriptive	M. M. LUCIEN, O. ✱, I ✱.
Clinique médicale	M. L. RICHON, ✱, I ✱.
Chimie médicale	M. H. ROBERT, ✱, I ✱.
Clinique médicale	M. M. PERRIN, ✱, I ✱.
Hygiène et médecine préventive	M. J. PARISOT, C ✱, I ✱.
Clinique chirurgicale	M. HAMANT, ✱, I ✱.
Clinique ophthalmologique	M. P. JEANDELIZE, ✱, A ✱.
Physiologie	M. SANTENOISE, ✱, ✱, ✱, A ✱.
Clinique des maladies des enfants	M. L. CAUSADE, ✱, I ✱.
Bactériologie et parasitologie médicale	M. DE LAVERGNE, ✱, I ✱.
l'hérapeutique	M. SIMONIN, I ✱.
Clinique gynécologique	M. BINET, ✱, I ✱.
Pathologie chirurgicale	M. BARTHELEMY, ✱, I ✱.
Anatomie pathologique	M. WATRIN, ✱, I ✱.
Hydrologie	M. MERKLEN, I ✱, professeur.
	M. JOB, ✱, I ✱, professeur sans chaire.

Chargés de cours complémentaires :

Clinique des maladies tuberculeuses	M. ABEL, ✱, I ✱, agrégé.
Pathologie générale	M. P. SIMONIN, I ✱, prof.
Clinique gynécologique	M. DROUET, I ✱, agrégé.
Thérapeutique chirurg. et technique opérat.	M. A. BINET, ✱, I ✱, professeur.
Clinique des maladies contagieuses	M. GUILLEMIN, I ✱, agrégé.
Clinique des vieillards	M. DE LAVERGNE, ✱, I ✱, profes.
Propédeutique dermatologique	M. DROUET, I ✱, agrégé.
Médecine opératoire	M. WATRIN, ✱, I ✱, professeur.
Electrothérapie et radiologie	M. M. BARTHELEMY, ✱, I ✱, prof.
Accouchements (Cours théorique)	M. G. LAMY, ✱, I ✱, ch. du c., ag. lib.
Obstétrique	M. JOB, ✱, I ✱, profess. sans chaire.
Clinique et propédeutique chirurgicale	M. VERMELIN, ✱, I ✱, agrégé.
Clinique propédeutique médicale	M. CHALNOT, agrégé.
Anatomie et médecine légale	M. KISSEL, agrégé.
Pathologie interne	M. MUEL, ✱, I ✱, agrégé.
Clinique des maladies mentales	M. ABEL, ✱, I ✱, agrégé.
Education physique (1)	M. HAMEL, ✱, docteur.
Clinique neurologique (1)	M. MERKLEN, I ✱, professeur.
Propédeutique O.-R. L. (1)	M. MICHON, docteur.
Parasitologie	M. AUBRIOT, ✱, docteur.
	M. DOMBRAY, ✱, docteur.

Agrégés en exercice

M. L. MERKLEN, I ✱
M. FLORENTIN, A. ✱.
M. BODART.
M. CHALNOT.
M. WOLFF, A. ✱.
M. MELNOTTE, O ✱.



M. MUEL, ✱, I ✱.
M. VERMELIN, ✱, A. ✱.
M. GUILLEMIN, A. ✱.
M. ABEL, ✱, A. ✱.
M. DROUET, A. ✱.
M. KISSEL.

Agrégés libres

MM. G. GROSS, ✱, I ✱; S. REMY, I ✱; BUSQUET, I ✱;
LAMY, ✱, I ✱.

M. E. TRIBOLET, I ✱, Secrétaire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A la Mémoire de mon Oncle

FERNAND SOURLIER,

Mort pour la France.

A MES GRANDS-PARENTS

A MES PARENTS

A MON JEUNE FRERE

A Mon Président de Thèse:

MONSIEUR LE PROFESSEUR DE VEZEAUX DE LAVERGNE

Professeur de Bactériologie et de Parasitologie médicale,
Médecin Général.

A Mes Juges:

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. ROBERT

Professeur de Chimie médicale et Toxicologie.

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. WOLFF

Professeur agrégé de Chimie à la Faculté.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. KISSEL

Professeur agrégé chargé du cours de Propédeutique médicale.

AVANT-PROPOS

Au moment de présenter cette thèse, nous tenons à nous adresser à tous les Maîtres de la Faculté et des Hôpitaux pour les remercier de nous avoir guidé pendant ces quelques années.

C'est à Monsieur le Professeur DE LAVERGNE que nous voulons d'abord exprimer notre reconnaissance. Avant de nous faire l'honneur de présider la soutenance de cette thèse, il a bien voulu nous prodiguer ses conseils, lors de notre stage d'externe à son service des contagieux, puis mettre son laboratoire à notre disposition pendant de longs mois.

Il nous est agréable d'exprimer à la fois, à notre Président de thèse, à notre professeur de Bactériologie et de Clinique et à notre chef militaire, nos sentiments de profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur ROBERT qui fut, pour nous, lui aussi, un guide et un conseiller, nous ne saurions trop dire notre regret de quitter le laboratoire de travaux pratiques où nous avons passé tant d'heures, sous la direction bienveillante de Monsieur le Docteur PAYSANT.

Monsieur le Professeur WOLFF a bien voulu délaissier les travaux importants qu'il poursuit à Paris, pour s'occuper de l'ingrate mise au point de notre mé-

thode qui ne saurait satisfaire entièrement son idéal de chimie précise et rigoureuse. Nous le remercions vivement pour son aide dans nos modestes recherches.

A Monsieur le Professeur P. KISSEL qui nous enseigna les premières notions de clinique médicale au lit du malade, nous tenons à exprimer notre admiration pour ses succès rapides au médicament des Hôpitaux, puis à l'agrégation.

A cet hommage, nous tenons à joindre nos maîtres d'externat :

M. le Professeur P. SIMONIN, Professeur de Thérapeutique et de Clinique des maladies tuberculeuses;

M. le Professeur P. JACQUES, Professeur d'O. R. L.;

M. le Professeur G. MICHEL, notre regretté maître de clinique chirurgicale;

M. le Doyen L. SPILLMANN, Professeur de dermatologie et syphiligraphie;

M. le Professeur M. PERRIN, Professeur de clinique médicale;

M. le Docteur L. MATHIEU, chef de service de médecine générale à l'Hôpital Central.

Enfin, nous voulons joindre à eux, nos maîtres de l'Institut d'Hygiène, Messieurs les Professeurs J. PARI-SOT, professeur d'Hygiène et de médecine sociale, Président du Conseil International d'Hygiène à la S.D.N. et MELNOTTE, professeur agrégé d'hygiène et d'épidémiologie coloniale.

INTRODUCTION

Au cours de cet ouvrage, nous étudierons les notions chimiques concernant les polypeptides et leur classification, dans un premier chapitre.

Dans un deuxième chapitre, nous rappellerons brièvement leurs transformations au cours de la digestion, au sein de l'organisme.

Un troisième chapitre montrera les rapports de la polypeptidémie et de la polypeptidorachie avec la pathologie.

Nous consacrerons ensuite, un quatrième chapitre à la barrière méningée aux polypeptides.

Dans un cinquième chapitre, après l'exposé de la méthode de dosage des polypeptides dans le liquide céphalo-rachidien, nous donnerons nos résultats et tenterons de les interpréter.

CHAPITRE PREMIER

LES POLYPEPTIDES EN CHIMIE ET PLUS PARTICULIÈREMENT EN CHIMIE BIOLOGIQUE

On appelle peptide un acide aminé quelconque entrant dans la composition des protéines et qu'on met en liberté chimique dans une protéolyse poussée à l'extrême par l'action des acides minéraux à température élevée. (Exemple: le Glycocolle, la Leucine, la Tyrosine sont des polypeptides).

On appelle polypeptides des produits de synthèse obtenus par combinaison de deux ou plusieurs molécules d'acides aminés identiques ou différents (exemple: la Glycylglycine, la Glycylalanine, le Leucylglycylglycine, etc...). Nous verrons un peu plus loin leur mode de formation.

Le polypeptide le plus complexe connu en 1932 était un octadécaptide : le leucyltriglycylleucyltriglycylleucyloctoglycylglycine constitué par l'union de 15 molécules de glycocolle et de 3 molécules de Leucyl (ARTHUS).

Les polypeptides font partie des constituants chimiques de l'organisme et des aliments. C'est à ce titre qu'ils entrent dans la classification bio-chimique de ses constituants aux côtés des autres substances dont nous allons dresser le tableau, ce qui nous permettra de les situer à leur place exacte:

1. — SUBSTANCES MINÉRALES (O^2 — H^2P — sels).

2. — HYDROCARBURES ALIPHATIQUES ET AROMATIQUES (squalène, carotène).

3. — GLUCIDES:

A) Oses: Glucose, fructose, arabinose, tous les sucres simples qui ne peuvent être hydrolisés.

B) Osides:

a) Holosides : maltose, lactose, saccharose ne contenant que des oses.

b) Hétérosides: amygdalosite, phloridzosite, cérébrosides, nucléosides, comprenant des molécules d'oses, plus un composé qui n'est pas un sucre (radical aglucose).

c) Colloïdes dits « Osogènes » : amidon, glucogène, cellulose; osogène, purs. Hémiselluloses, pectines: colloïdes osogènes à restes uroniques.

4. — LIPIDES:

Glycérides.

Cérides.

S tér ides, é thol ides:

(les alcools qu'ils contiennent sont des alcools solides cristallisés apparentés au cholestérol, d'où leur nom.)

Phospholipides (renferment P).

Phospho-amino-lipides (renferment P aussi plus N sous forme aminée).

5. — PROTIDES:

Monopeptides (acides aminés).

Polypeptides (mono-peptides soudés les uns aux autres).

Protéides holoprotéides : albumines, globulines, (contenant des acides aminés seulement).

Protéides chromoprotéides (dans les muscles des animaux supérieurs, dans les hématies).

Protéides phosphoprotéides (dans la caséine du lait par exemple).

6. — DIASTASES ou « ASSES » dont la constitution chimique est encore peu précisée, en général, mais dont l'action est connue.

7. — VITAMINES: Tout l'ensemble de substances désignées par les biologistes anglais sous le nom d' « accessory factors » nécessaires à la croissance et au développement normal des êtres vivants.
8. — Les HORMONES pourraient trouver place dans ce groupe spécial, car elles peuvent, comme les vitamines, se rencontrer dans tous les grands groupes biochimiques, et ne sont pas toutes identifiées chimiquement. L'insuline par exemple, pourrait prendre place dans les polypeptides; c'est un polypeptide condensé, à molécule dont les principaux éléments connus sont la tyrosine (12 %), la cystine (12 %), l'acide glutamique, la leucine, l'arginine, l'histidine, la lysine, etc..., soit en tout 88 % d'éléments connus, ce qui ne prouve pas que la synthèse de ce polypeptide si intéressant en pathologie et en thérapeutique soit bientôt réalisée. En effet, ces sept acides aminés retirés ont 5.040 isomères possibles (chiffre minimum) puisque nous supposons — hypothèse improbable, — que chacun de ces acides aminés est représenté une seule fois dans la molécule d'insuline-polypeptide.

Peut-on faire entrer les polypeptides dans une autre classification?

C'est même une obligation si l'on tient compte que certains constituants chimiques très importants en bio-

logie ne trouvent pas place dans la classification donnée ci-dessus. Aussi peut-on adopter la classification biologique suivante:

1. Les constituants primaires;
2. Les substances de réserve;
3. Les déchets des divers métabolismes (nous en trouvons dans toutes les cellules, dans le sang, les muscles, l'acide lactique, l'urée...;
4. Les témoins d'étapes intermédiaires (certains seront fixés quand les organes n'auront pu terminer leur métabolisme);
5. Substances spécialisées du travail cellulaire (hormones, chlorophylle...).

Dans la chimie de la digestion des protides, les polypeptides sont le stade intermédiaire entre les protides et les monopectides.

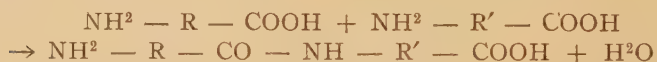
Protides → Polypeptides → Monopectides
→ Acides aminés

Formation des Polypeptides

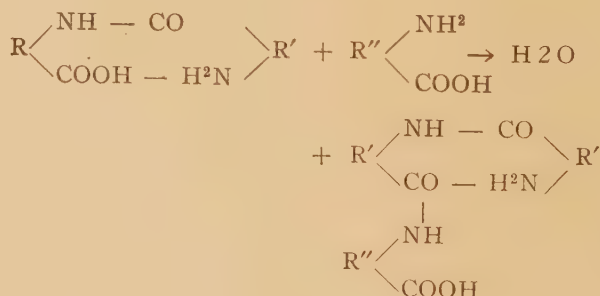
Par condensation entre eux, les monopectides donnent les polypeptides par perte d'une molécule d'eau entre deux molécules de monopectides.

Suivant SCHUTZENBERGER cette liaison entre plusieurs monopectides se fait par l'union d'une fonction acide d'un acide aminé et d'une fonction amine d'un autre acide aminé par perte d'une molécule d'eau.

Cette liaison traduite par $\text{CO} - \text{NH}$ est une liaison peptidique ou encore une liaison amidique.



Ce dipeptide renferme toujours une fonction acide et une fonction amide; il peut donc se condenser encore par combinaison avec un nouvel acide aminé pour donner un tripeptide.



Ce n'est pas là un résultat final. Il est possible de continuer la série par des combinaisons avec de nou-

veaux monopectides, ce qui donne des polypeptides, en tétra, penta, hexa... polypeptides.

Par opération réversible, c'est-à-dire par restitution aux polypeptides de leur molécule d'eau (hydrolyse) on revient aux monopectides originels.

La synthèse d'un hétéropectide (acide hippurique) a été réalisé par DESSAIGNES en 1853, ce qui montre que ces notions d'enchaînements peptidiques sont déjà anciennes.

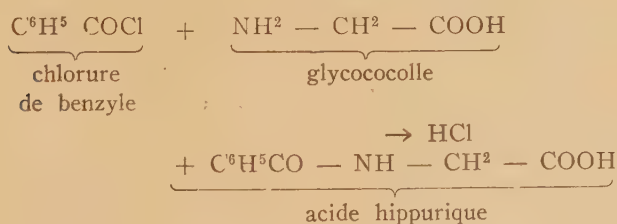
La synthèse des polypeptides est réalisée « in vivo » et chacun sait que l'organisme humain les réalise pour permettre l'édification des substances azotées essentielles aux fonctions vitales.

La preuve expérimentale nous en est fournie en biologie:

Prenons le cas de la synthèse de l'acide hippurique citée plus haut. On la réalise en faisant absorber du benzoate de soude: l'acide hippurique passe dans les urines; une partie cristallisée est décelée facilement au microscope.

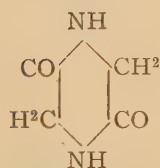
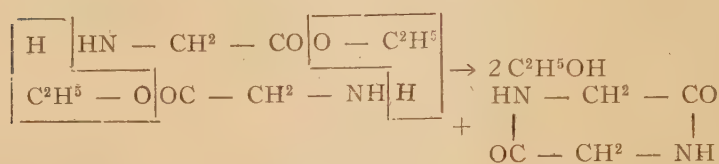
La synthèse effectuée par DESSAIGNES « in vitro » fut la suivante:

Glycocolle + chlorure de benzyle → acide chlorhydrique
+ acide hippurique

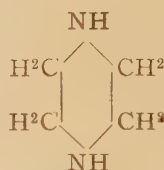


Ce fut CURTIUS qui, en 1883, réalisa la première synthèse d'un holopeptide. Il obtint à partir de l'éther éthylique du glycolle, un dérivé cyclique:

Cyclopeptide ou diacipipérazine (par condensation avec lui-même de l'éther du glycolle en milieu faiblement alcalin:



Diacipipérazine



Pipérazine

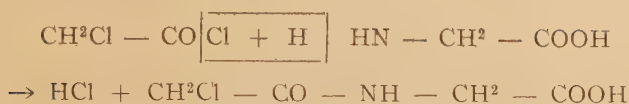
La méthode qui permettait d'allonger la chaîne d'une façon indéfinie pour obtenir des composés analogues aux composés naturels fut découverte par FISCHER et FOURNEAU (1901-1903).

Cette méthode est dite « aux chlorures d'acides chlorés ». Au lieu de partir du glycolle, ces auteurs partent de son dérivé chloré: le chlorure de chloracétyle ($\text{CH}^2\text{Cl} - \text{COCl}$).

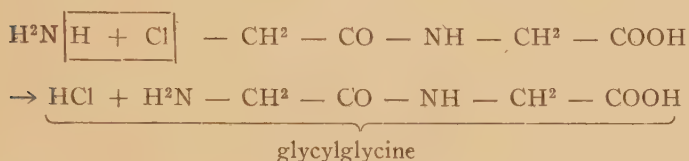
Sur ce chlorure de chloracétyle, ils font agir une molécule de glycolle, ce qui leur donne, avec la perte d'une molécule d' HCl



La réaction se fait ainsi:



Le dipeptide chloré traité par NH^3 à chaud donne un dipeptide par perte d'une molécule d' HCl (= glycylglycine).



A partir de ce dipeptide, on peut obtenir un tripeptide en traitant la glycylglycine par le chlorure de chloracétyle; il y a dans ce cas perte d'une molécule d' HCl d'abord, puis par NH^3 se forme le nouveau tripeptide.

C'est ainsi qu'on peut allonger la chaîne pour arriver à des produits contenant 16, 18, 20 mono-peptides... Donc, théoriquement il est possible de réaliser des composés indéfiniment, mais pratiquement les radicaux extrêmes de chaîne, se joignent au cours des réactions pour former des composés cycliques.

Cette méthode de FISCHER et FOURNEAU est d'importance théorique capitale. Du point de vue strictement chimique, elle est très intéressante, du point de vue purement biologique, elle l'est moins. En effet, elle ne nous renseigne pas sur la synthèse des poly-peptides « in vivo ». Notre organisme n'a à sa disposition pour réaliser les synthèses, ni ammoniacque à

chaud, ni chlorures d'acides chlorés. Aussi, la méthode de MAILLARD présente-t-elle un peu plus d'intérêt.

En 1913, MAILLARD a décrit une méthode qui semblerait avoir des rapports plus étroits avec les synthèses biologiques. Elle consiste à chauffer des acides aminés en milieu glycérolé et permet d'obtenir toute une série de polypeptides. Cependant, les conditions expérimentales ne font apparaître que des rapports assez lointains avec les synthèses de polypeptides dans l'organisme.

En 1932, M. le Professeur R. WOLFF, de Nancy, en étudiant l'estérification des acides aminés par la lipase a signalé la possibilité d'une synthèse biochimique de peptides à partir des éthers-sels et des acides aminés par une réaction de CURTIUS qui se fait spontanément à froid.

Le nombre des polypeptides qu'il est possible de créer par synthèse est infini, en raison du nombre des isomères réalisés par l'union des acides aminés. En effet, par combinaison d'un acide aminé A et d'un acide aminé B on a deux isomères possibles, suivant que A est uni à B ou B à A.

Un tripeptide constitué de 3 monopectides donne 6 isomères, un térapeptide, 24 isomères..., ce que résume une loi de calcul des isomères possibles:

« Soit N le nombre des constituants, le nombre des composés sera de: $1 \times 2 \times 3 \times 4 \dots$ plus n constituants. »

De plus, il existe des isoméries stéréochimiques, dues aux carbones asymétriques: donc nous devons encore ajouter les acides droits et les acides gauches. Il

y a d'autres causes d'isomérisie: la tautomérie de la liaison amidique que l'on peut trouver sous la forme cétonique ou sous la forme énolique, enfin la possibilité de fermeture de la chaîne par union de deux radicaux (COOH et NH^2) ce qui crée un cyclopeptide autre qu'un polypeptide linéaire. Voilà quelques cas qui suffisent à prouver que les protides ne sont pas toutes identiques et qu'elles sont spécifiques à chaque être. On a dit avec raison qu'il n'y avait pas deux protides au monde absolument identiques. Les mêmes acides aminés ne donnent donc pas combinaison des substances absolument identiques.

Propriété des Polypeptides

1° Les polypeptides sont solubles dans l'eau (tout au moins leurs formes peu condensées).

2° Ils se présentent sous deux formes: la forme cristalline (soluble dans l'eau) et la forme amorphe (protides).

3° Ils ont des formes stéréochimiques variées (en raison des carbones asymétriques qui entrent dans leurs constituants).

4° Ils s'hydrolysent sous l'action des diastases protéolytiques spécifiques appelées polypeptidases. Il est à noter à ce sujet qu'en pathologie, dans les cancers, les polypeptides sont dédoublés par ces diastases autrement que dans les tissus normaux. C'est ainsi que le pouvoir rotatoire droit de $+ 30^\circ$ par exemple, devient pouvoir droit de $+ 50^\circ$ pour certains tripeptides hydrolysés par les diastases des tissus cancéreux.

5° Les polypeptides dédoublés par les diastases naturelles renferment certainement des acides aminés naturels, donc lorsque les diastases protéolytiques sont sans action sur un polypeptide, c'est que ce polypeptide renferme des isomères qui ne se trouvent pas dans les protides.

6° Pour la plupart, la réaction d'identification des polypeptides est la réaction du biuret. (Lorsqu'on traite les substances albumineuses ou leurs solutions par un excès de lessive concentrée de potasse ou de soude, et par une petite quantité de solution très diluée de sulfate de cuivre, la substance albumineuse ou la solution albumineuse se colore en bleu violacé ou rosé. La réaction permet de déceler la présence de substances albumineuses dans les liqueurs qui n'en renferment que dans la proportion de 1 pour 10.000.)

7° Les polypeptides moussent par agitation lorsqu'ils ont de grosses molécules.

8° Ils précipitent par les tanins, les acides minéraux, l'acide phosphotungstique, le sulfate d'ammonium à saturation.

9° Ils forment par condensation des protides à poids moléculaire énorme (jusqu'à 35.000 environ).

Les Polypeptides naturels

On trouve des polypeptides naturels dans les tissus animaux et végétaux, à l'état libre même. Nous nous permettrons d'en citer quelques-uns:

La carnosine, isolée du muscle (par hydrolyse, elle fournit la B alanine et l'histidine par décarboxylation).

L'ansérine, isolée du muscle également (mais il s'agit ici du muscle de poule ou de pigeon): c'est une méthyl-carnosine;

Le glutathion qui joue un rôle capital dans les oxydo-réductions tissulaires (acide glutamique + cystine + glyocolle), est un tripeptide: glytamyl-cystéinylglycine). Le glutathion peut céder ou recevoir l'hydrogène. On peut trouver dans cette propriété l'explication du phénomène de la respiration intra-cellulaire;

L'insuline, autre polypeptide très condensé dont on connaît le rôle régulateur sur le métabolisme du glucose dans l'organisme.

CHAPITRE II

DIGESTION DES POLYPEPTIDES

La digestion des protides chez l'homme comme chez les animaux peut se schématiser ainsi :

Protides → Polypeptides → Monopectides
→ Acides aminés

Elle commence à l'estomac par la liquéfaction puis hydrolyse des protides sous l'action de la pepsine et de l'acide chlorhydrique, ce qui produit les polypeptides.

Différents stades étaient admis, il y a peu de temps encore: acide-albumine, puis albumoses, enfin peptones. Aujourd'hui albumoses et peptones sont considérés plus simplement comme des polypeptides plus ou moins condensés.

Au niveau de l'intestin, les polypeptides du chyme liquéfiés et dissociés, sont hydrolysés par les diastases intestinales et pancréatiques. Nous connaissons ces diastases: la trypsine, sécrétée sous l'action de la sécrétine du duodénum (STARLING et BAYLIS) qui est en réalité une pro-sécrétine, devenant une sécrétine sous l'action de l'HCl du chyme stomacal. La trypsine est

rendue active par une codiastase intestinale, l'entérokinase de PAVLOV et CHEPOVALINKOF ou artificiellement par les sels de calcium « in vitro ».

L'érepsine activée par la tripsine continue la dissociation jusqu'à la formation finale d'acides aminés.

L'arginase dédouble l'arginine en urée et en ornithine (DAKIN).

Donc les polypeptides donnent finalement des mono-peptides (mono-peptides cycliques: tryptophane, tyrosine, cystine).

Les mono-peptides forment la leucine, l'alanine, l'acide glutamique.

Le stade final: acides aminés, est obtenu par hydrolyse complète des protides.

L'existence des diastases protéolytiques agissant sur les polypeptides n'est connu que depuis peu: ce sont les peptidases. Cette notion récente est due à WILL-STATTER, WALDSCHMIDT et LEITZ qui ont fait trois groupes des diverses diastases protéolytiques:

- 1° Les protéidases, qui agissent sur les protides naturels;
- 2° Les protaminases qui agissent sur les protamines et les histones pour former l'arginine;
- 3° Les peptidases.

Ces peptidases attaquent les acides aminés terminaux à carboxyle libre: ce sont des carboxypeptidases libérant l'acide aminé de la molécule.

Elles attaquent les polypeptides à groupement aminé NH_2 libre: ce sont les amino-polypeptidases. Et puisqu'il existe des polypeptides à liaisons iminées, il

faut encore mentionner dans cette chimie digestive des polypeptides, l'intervention de l'imidopeptidase qui clive la grosse molécule de ces polypeptides en attaquant la liaison imidique, et de la polypeptidase spécifique qui donne la proline en attaquant les polypeptides sans groupement NH^2 .

Nous venons de suivre pas à pas, en quelque sorte, la démolition des molécules protidiques au cours de la digestion. Partis du stade protides, nous sommes arrivés à la dernière étape « acides aminés ». Ces acides aminés repris par la circulation porte, sortent du cycle digestif pour être repris par le cycle circulatoire. C'est au cours de leur passage dans les différents organes que s'élaborent par synthèses complexes et encore mal connues les substances nécessaires à la vie des tissus de l'organisme.

Si une certaine quantité de polypeptides passe dans la circulation — et nous en avons la preuve par l'étude de la polypeptidémie — une autre partie peut passer dans le milieu humoral bien particulier que constitue le liquide céphalo-rachidien. Cela nous amène à la notion de « barrière méningée » bien établie par Noël FIESSINGER. De ses recherches, il découle en effet, qu'il existe deux causes d'augmentation du taux des polypeptides dans le liquide céphalo-rachidien : des causes générales et des causes locales, comme nous allons le voir.

CHAPITRE III

ÉTUDE DE LA POLYPEPTIDÉMIE ET LA POLYPEPTIDORACHIE DANS LEURS RAPPORTS AVEC LA PATHOLOGIE

Nos connaissances sur le métabolisme azoté ont permis de déduire que l'augmentation anormale du taux des polypeptides dans le sang peut relever de trois processus différents (D^r Serge VIALARD, de l'Hôpital Laënnec).

1° Exagération du processus d'autolyse tissulaire (hyperpolypeptidémie d'apport);

2° Rétention par imperméabilité rénale;

3° Insuffisance de l'épuration hépatique par une atteinte fonctionnelle du foie.

Un court développement sur chacun de ces différents processus présente de l'intérêt si l'on songe qu'une fragile barrière sépare « schématiquement » le torrent circulatoire du liquide céphalo-rachidien.

Ces trois causes se retrouvent en clinique où nous voyons ces trois types d'intoxications polypeptidiques, tout en reconnaissant qu'elles coexistent parfois, plus ou moins, chez un même sujet.

Le premier type est réalisé avec le maximum de pureté par l'intervention chirurgicale : le traumatisme opératoire détruit une quantité importante d'albumine tissulaire, d'une manière plus ou moins brutale, plus ou moins massive, suivant l'intervention pratiquée. Ce sont des produits résiduels de ces albumines qui sont versés dans la circulation. La preuve en a été fournie par MM. DUVAL, ROUX et GOIFFON qui ont pu, chez presque tous les opérés, constater une augmentation très importante de la polypeptidémie (41 cas sur 53). Dans d'autres cas (11 au total), où ce taux n'était pas sensiblement augmenté, ils constatèrent une forte azotémie. Il est vraisemblable d'admettre que le foie avait détruit les polypeptides pour en faire de l'urée. L'hyperpolypeptidémie est donc constante après les grands délabrements chirurgicaux; elle est le témoin de la nécrose tissulaire qui en découle. Cette notion apparaît extrêmement intéressante en clinique. N'explique-t-elle pas mieux que toutes les hypothèses antérieures, la nature et l'origine des phénomènes toxiques imprévisibles qui suivent parfois l'intervention chirurgicale quels que soient l'anesthésique employé et le mode d'anesthésie.

Le shock nerveux, l'azotémie post-opératoire, relèvent de cette pathogénie qui fait comprendre également les dangereux phénomènes d'auto-intoxication qui surviennent après les brûlures très étendues, les ir-

radiations prolongées aux rayons X, les applications de radium sur des tumeurs cancéreuses.

L'intoxication est plus grave quand elle survient chez des malades au foie lésé ou aux reins déficients, c'est-à-dire chez des sujets où l'épuration est déficiente. Nous connaissons un moyen bien simple d'aider les tissus à lutter contre ces poisons: puisque le chlore semble un agent protecteur contre l'hyperpolypeptidémie, administrons du sel. C'est là un fait expérimental plus que théorique. Il est en effet très difficile de saisir ce qui se passe au sein des tissus vivants, lorsqu'on donne du sel dans ces conditions, de même qu'il est difficile de connaître avec certitude, ce qui se passe lors de l'administration de NaCl dans les azotémies dites « par manque de sel ».

« L'administration du sel, lisons-nous dans un article du Professeur Pierre DUVAL, a un effet préventif contre l'hyperazotémie post-opératoire, et curatif dans les intoxications par les polypeptides. Le sel ingéré n'est pas éliminé par les urines, il semble bien qu'il soit fixé par les tissus pour leur défense. »

La notion d'hyperpolypeptidémie post-opératoire a donc déjà un intérêt évident puisque nous pouvons en traiter les manifestations pathologiques dès que nous en avons admis l'existence.

L'Hyperpolypeptidémie rénale

C'est grâce aux études de CRISTOL que l'hyperpolypeptidémie rénale a été connue dès 1925. Cet auteur a en effet, souligné son intérêt dans la fixation du pronostic immédiat des néphrites. C'est dans cette catégorie d'affections qu'on trouve les chiffres les plus élevés. Dans certaines néphrites chroniques urémigènes, le taux de l'azote polypeptidique peut s'élever jusqu'à 200 et 300 milligrammes par litre de sérum. Par contre les affections du rein, aiguës ou chroniques, ne s'accompagnent pas d'azotémie, telles que les néphrites albumineuses simples, les néphrites hypertensives simples, les pyélonéphroses ne présentent pas habituellement d'hyperpolypeptidémie.

L'augmentation du taux de l'urée et celle du taux des polypeptides coïncident donc, mais leur élévation réciproque n'est cependant pas parallèle, et l'hyperpolypeptidémie évolue indépendamment des autres constituants azotés.

C'est là précisément qu'est l'intérêt particulier de la question. On sait depuis les travaux de l'école de WIDAL que le chiffre de l'urée sanguine permet d'évaluer d'une manière assez approximative le pronostic lointain dans les néphrites chroniques azotémiques. Mais on avait pu constater que certains malades succombaient avec un chiffre moyen d'urée, tandis que d'au-

tres continuaient à vivre avec un taux nettement supérieur.

D'autre part, il est universellement reconnu que l'urée n'est pas un corps toxique. C'est même un diurétique comme nous le montre la physiologie. Dans aucun cas, on ne saurait l'accuser de déterminer les accidents complexes désignés sous le nom d'urémie. C'est un témoin; ce n'est pas le coupable. Quel est donc alors l'élément responsable de ces complications ultimes? Ce sont les polypeptides.

Les plus récentes recherches ont montré en effet que dans le mal de Bright, l'hyperpolypeptidémie est un facteur de haute gravité, allant de pair avec les manifestations cliniques graves: les troubles nerveux de la période terminale par exemple.

Les crises d'urémie sont donc, dans la très grande majorité des cas, des crises d'hyperpolypeptidémie. Mais il n'existe pas qu'une polypeptidémie d'insuffisance rénale, une autre s'impose à notre pensée: l'hyperpolypeptidémie d'origine hépatique.

L'Hyperpolypeptidémie hépatique

Dans les insuffisances hépatiques graves, on trouve également une augmentation du taux des polypeptidémies dans le sang. En période terminale des cirrhoses, au cours des ictères graves, le chiffre des polypeptides atteint et même dépasse 100 milligrammes. Les travaux de FIESSINGER et de ses élèves l'ont montré. L'azote polypeptidémique surtout, a un taux élevé comparativement à l'ensemble de l'azote non protéique.

L'augmentation du rapport $\frac{\text{N polypeptidique}}{\text{N total non protéique}}$ est appelé par eux: « indice d'insuffisance de clivage ».

Cet indice caractérise la polypeptidémie d'origine hépatique puisque dans les néphrites, les différents éléments azotés sont retenus en totalité et que l'indice n'y est par conséquent pas modifié.

L'hyperpolypeptidémie et son corollaire l'augmentation de l'indice de clivage constituent donc un élément de gravité dans les maladies du foie.

On sait toute la difficulté qu'on rencontre en pratique à caractériser l'insuffisance hépatique et plus particulièrement l'insuffisance uréo-poïétique, aussi doit-on bien accueillir en clinique ces nouveaux éléments d'appréciation. Le seul regret qu'on puisse avoir est de ne pas pouvoir mettre en évidence les atteintes discrètes de cette fonction par la même méthode.

FIESSINGER a démontré d'autre part, que les accidents nerveux, à type méningé le plus habituellement, qu'on observe dans certaines insuffisances hépatiques très graves, sont dûs, eux aussi, aux polypeptides. Il a montré d'une manière encore plus précise que ces accidents étaient dûs à leur passage dans le liquide céphalo-rachidien.

Cette polypeptidorachie qui s'accompagne d'une augmentation de l'indice de clivage rachidien, s'observe au cours des manifestations cérébro-méningées : torpeur, délire, raideur, épilepsie... qui marquent la période ultime des ictères graves et manquent dans les grandes insuffisances hépatiques.

On peut conclure que la polypeptidorachie montre que l'augmentation des polypeptides dans le liquide céphalo-rachidien détermine une action toxique redoutable.

L'intoxication polypeptidique se trouve donc à l'origine de plusieurs syndrômes très disparates en apparence. On s'explique mieux aujourd'hui les quelques liens cliniques qui les unissent. Dans tous les cas, en particulier, on retrouve ces accidents nerveux à type cérébro-méningé qui marquent aussi bien la phase ultime des néphrites chroniques urémigènes que celles des hépatites malignes.

Au point de vue pratique, on retiendra le pronostic très défavorable indiqué par l'augmentation nette des polypeptides dans le sang. Cette augmentation doit faire redouter une issue fatale rapide.

De ce qui précède, il découle que les variations du taux des polypeptides dans le sang ont été étudiées par divers auteurs dont le principal est sans conteste, Noël FIESSINGER.

LES POLYPEPTIDES URINAIRES

Si nous pouvons trouver et doser les polypeptides dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien, nous pouvons aussi les retrouver, mais en petites quantités, dans les urines qui éliminent les matières protéiques dégradées. On les retrouve sous forme de cristaux, de houppes, de très petites sphères grisâtres dans les sédiments. GOIFFON les dosa en adaptant au milieu urinaire sa méthode colorimétrique de recherches des polypeptides sériques.

CHAPITRE IV

LA BARRIÈRE MÉNINGÉE AUX POLYPEPTIDES

Ce fut Noël FIESSINGER qui, en 1930, démontra le premier la présence des polypeptides dans le L. C. R. En même temps que lui, divers auteurs se demandèrent l'origine de ces polypeptides. Est-elle locale ? est-elle générale ?

On dosa à la fois, les polypeptides du sérum sanguin et du L. C. R. pour avoir des éléments de comparaison.

On constata que l'hyperpolypeptidémie n'entraînait pas l'hyperpolypeptidorachie, ce qui était en faveur de l'hypothèse de FIESSINGER (existence d'une barrière méningée).

On a vu plus haut cependant qu'il y avait hyperpolypeptidorachie dans les cas d'insuffisance rénale ou hépatique, qui semblent provoquer une polypeptidorachie par hyperpolypeptidémie.

Enfin, dans certaines affections méningées avec polypeptidémie normale et hyperpolypeptidorachie, il y a création certaine de polypeptides « in situ », c'est-à-dire une origine purement locale.

Si les méninges ne sont pas un obstacle au passage de l'urée dans le L. C. R. lorsqu'elle est en excès dans le sang, il semble qu'il en soit autrement lorsqu'il s'agit des polypeptides. On est loin d'observer en effet, un parallélisme constant entre l'hyperpolypeptidémie et la polypeptidorachie.

FIESSINGER, Léon MICHAUX et Maurice HERBAIN ont, pour les polypeptides, utilisé la technique de CRISTOL et PUECH, qui établit le dosage des polypeptides sur la différence entre l'azote du filtrat trichloracétique et l'azote du filtrat phosphotungstique. Selon ces auteurs, le dosage doit être fait avec une extrême minutie, lorsqu'il s'agit du L. C. R. Ils dosèrent l'ammoniaque, après kjeldahlisation et utilisèrent pour ce dosage l'appareil de PARNAS et WAGNER. Ils s'assurèrent dans une expérience préliminaire que l'adjonction au L. C. R. de peptone de caséine permettait de retrouver la même quantité d'azote polypeptidique que celle qu'on a ajoutée, plus la quantité préexistante. L'expérience pour le L. C. R. donnerait les mêmes résultats qu'avec le sérum.

Normalement, quand le taux de l'azote polypeptidémique est de 40 à 90 milligrammes au litre, le taux de la polypeptidorachie s'établit entre 1 et 3 milligrammes. FIESSINGER a pu trouver un taux de polypeptidorachie très faible (1 milligramme) dans un cas d'azotémie uréique qui dépassait 1 gramme, avec uréorachie à 0,80 et polypeptidémie au-dessus de 110. Ces résultats prouvent que la polypeptidorachie ne suit donc pas de règles constantes.

Nous avons vu plus haut que la polypeptidorachie s'élevait sous deux sortes d'influences: générales ou locales.

Parmi les influences générales, FIESSINGER porta son attention sur les insuffisances hépatiques et les insuffisances rénales. Dans les grandes insuffisances hépatiques notamment, il observa dans le sang une élévation du taux des polypeptides par rapport à l'azote total non protéique, ce qui créa une élévation de ce qu'il a nommé avec H.-R. OLIVIER « l'indice de désamination ». A cette dénomination, convient mieux celle « d'indice de clivage ».

Dans le L. C. R. Noël FIESSINGER a observé à la fois l'élévation du taux des polypeptides (22 à 40 milligrammes) et celui de l'indice de clivage (0,07 à 0,11). Dans les insuffisances rénales, les constatations sont du même ordre: polypeptidorachie pouvant s'élever à 54 milligrammes dans un cas avec élévation de l'indice de clivage (0,28). Mais dans cette observation d'insuffisance rénale, la netteté des résultats aurait été troublée par un facteur hépatique. Dans les deux cas, le rapport des polypeptides rachidiens aux polypeptides sanguins PR/PS varie entre 0,23 et 0,48 témoignant d'un passage irrégulier des polypeptides.

Dans les influences locales, FIESSINGER, MICHAUX et HERBAIN opposent le processus inflammatoire au processus autolytique. Dans le processus inflammatoire (méningite tuberculeuse à polynucléaires) le rapport PR/PS dépasse l'unité, mais l'indice d'insuffisance de clivage rachidien ne dépasse pas 0,12. Dans le processus autolytique, autolyse d'une hémorragie cérébro-

méningée, il se produit une polypeptidorachie élevée (56 milligrammes) avec élévation de l'indice de clivage à 0,30.

Dans ces deux cas, la polypeptidémie au début était normale prouvant qu'elle ne pouvait être invoquée comme cause première. On a cependant vu, une seule fois, s'élever secondairement le taux polypeptidémique et l'indice d'insuffisance de clivage sanguin.

Pour le L. C. R. on admet aujourd'hui qu'à côté des polypeptides d'origine sanguine, il existe probablement des polypeptides d'origine locale, ce que nous vérifierons dans les résultats qui vont suivre.

D'après nos dosages, nous constatons bien que le taux de polypeptidorachie varie sans parallélisme constant avec le taux de la polypeptidémie. Il existe peut-être un seuil normal, mais à l'état pathologique cette notion ne peut être invoquée en raison des multiples facteurs qui l'influencent.

CHAPITRE V

Il est un autre milieu humoral que le sang où ces variations sont moins connues : le liquide céphalo-rachidien.

C'est pourquoi, nous nous sommes efforcés de les étudier dans les états méningés à l'aide d'une technique récente: la méthode de dosage des polypeptides dans le liquide céphalo-rachidien de LEFAUX perfectionnée par A. COLLET, de Nancy.

Voici cette méthode résumée brièvement mais de façon suffisamment explicite pour pouvoir être utilisée sans difficulté.

Méthode de dosage des Polypeptides dans le liquide céphalo-rachidien

Avant d'exposer cette méthode que nous avons adoptée à la suite des travaux de COLLET, nous dressons la liste des réactifs et matériel employés:

1. — Réactifs:

- 1° Une solution d'acide trichloracétique à 30 g. pour 1.000.
- 2° Une solution d'acide phosphotungstique ainsi préparée:
Acide phosphotungstique Merck 22 g.
Acide chlorhydrique normal 30 g.
Eau distillée q. s. p. 1.000 cm³.
- 3° Une solution de tyrosine dite « solution étalon » ainsi préparée:
Tyrosine Merck 0 g. 010.
Solution d'acide trichloracétique :
1.000 cm³.
- 4° Acide nitrique pur très concentré (40° BAUMÉ).
- 5° Une solution aqueuse saturée de potasse pure en bâtons (à 50 % environ potasse Merck).

2. — *Matériel:*

3 flacons de 1.000 cm³ à bouchons de verre.

2 godets Pyrex de verre pour centrifugeuse.

Quelques tubes à essai Pyrex.

Quelques pipettes de 2 cm³ et de 5 cm³
graduées au 1/10 et à deux traits.

Une centrifugeuse électrique Jouan (Paris).

Une glacière électrique.

1 bec Bunsen ordinaire.

1 colorimètre type DUBOSQ.

Moteur électrique: 1/4 de CV.

Nombre de tours-minute: 2.400.

220 volts.

HISTORIQUE

Après divers auteurs: VAN SLYKE et HILLER en 1922, PUECH et CRISTOL en 1926, MARTENS en 1928, puis FIESSINGER et HERBAIN, qui tous proposèrent une méthode de dosage, GOIFFON et SPAEY (1934) préconisèrent non plus la recherche de l'azote peptidique mais le dosage d'un mono-peptide dont les variations sont identiques à celles des poly-peptides: la tyrosine. En effet, les poly-peptides dûs à la condensation d'acides aminés ont un noyau tyrosinique. La technique utilisée par ces auteurs nécessite un matériel ni compliqué, ni onéreux, et permet de n'employer qu'une petite quantité de liquide à analyser; enfin, la lecture colorimétrique est aisée.

En 1935, LEFAUX utilisa une autre réaction colorée des phénols: la réaction xanthoprotéique.

Enfin en 1937, notre camarade A. COLLET de la Faculté de Pharmacie de Nancy, présentait dans sa thèse de doctorat quelques modifications à la méthode de LEFAUX. C'est sa méthode que nous avons adoptée.

TECHNIQUE

Déféquer le liquide céphalo-rachidien dès son arrivée au laboratoire.

Dans un premier tube à centrifuger introduire 2 cm³ du liquide puis 2 cm³ de la solution d'acide trichloracétique.

Dans un second tube, introduire 2 cm³ du L. C. R. et 2 cm³ de la solution d'acide phosphotungstique.

Agiter les 2 tubes pendant quelques secondes, les mettre à la glacière et les y laisser au moins 6 heures à 0 degré environ.

Remettre les tubes à la température du laboratoire (durée d'une demi-heure à une heure environ suivant la température ambiante).

Centrifuger pendant cinq minutes à la vitesse moyenne d'une centrifugeuse électrique de laboratoire.

Prendre 2 cm³ de chacun des liquides surnageants et les introduire respectivement dans 2 tubes Pyrex de 20 cm³ environ.

Porter à l'ébullition chacun de ces tubes sur un bec BUNSEN pendant 15 à 20 secondes.

Laisser refroidir.

Après refroidissement *complet* ajouter à chaque tube à essai 3 cm³ d'eau distillée et 2 cm³ de solution de potasse à saturation.

On a ainsi un volume final de 10 cm³ dans chacun des 2 tubes à essai.

La coloration obtenue est d'un jaune d'or net qui, sans être éclatant est suffisant pour l'examen au colorimètre.

Comparer chaque liquide au colorimètre de DUBOSQ avec 4 cm³ de solution étalon tyrosine traitée par l'acide nitrique et la potasse comme ci-dessus. Opérer plusieurs fois pour obtenir une moyenne. Ordre de grandeur d'erreur: 7 à 8 %.

La formule suivante que nous avons à appliquer nous permet d'obtenir le nombre de milligrammes de tyrosine rachidienne par litre de L. C. R.:

$$\left[\left(\frac{H}{H'} \times 40 \right) - 20 \right] - \left[\left(\frac{h}{h'} \times 40 \right) - 20 \right]$$

H étant l'épaisseur de liquide étalon et H' celle du liquide analysé.

La première partie de la formule donne le nombre de milligrammes fournis par le liquide trichloracétique et la seconde partie le chiffre correspondant au filtrat phosphotungstique, la différence entre les deux quantités donne l'index tyrosine du liquide à analyser.

La durée de la recherche est de 40 à 45 minutes pour un manipulateur peu entraîné.

Le dosage de l'index tyrosine polypeptidique du L. C. R. pourrait donc être de pratique courante dans les laboratoires.

A. COLLET a apporté les modifications suivantes à la méthode de LEFAUX:

1° Utilisation de 4 cm³ de L. C. R. au lieu de 10, grâce à la centrifugation.

2° Emploi d'une solution étalon de tyrosine à 0 g. 010 pour 1.000 (celle de LEFAUX était de 0 g. 050 pour 1.000) et donnait des colorations trop intenses pour pouvoir apprécier facilement de faibles quantités de tyrosine polypeptidique.

3° Emploi d'une solution de potasse au lieu d'alcaliniser à la lessive de soude, la coloration obtenue étant trop pâle.

Indications personnelles:

1° L'expérience nous a montré qu'il était souhaitable d'utiliser un acide nitrique très concentré. Cet acide nous a été fourni par une maison nancéienne de produits chimiques au taux de 40 degrés BAUMÉ.

2° Après ébullition, le refroidissement du L. C. R. précipité d'une part par l'acide phosphotungstique, d'autre part par l'acide trichloracétique, et de l'acide nitrique, peut être activé sans inconvénient « pour gagner du temps » en plongeant chacun des tubes à essai dans un cristalliseur plein d'eau fraîche, ou en laissant couler sur chacun d'eux le jet d'un robinet à eau.

Nous avons ajouté à l'analyse du L. C. R. dans les syndrômes méningés son étude dans de nombreuses affections du névraxe. Celles-ci retentissent aussi sur sa composition, sur le nombre de ses éléments cellulaires notamment, mais beaucoup moins sur le taux des polypeptides, sauf dans les cas de compression lente de la moëlle où on constate de l'hyperalbuminose et une

réaction cellulaire très faible; ici le taux des polypeptides croît sensiblement. Nous avons réuni plusieurs cas de ces affections du névraxe: scléroses en plaques, encéphalo-myélites, polyomyélites, tumeurs cérébrales, syndrômes de KORSAKOF.

Nous avons constaté des résultats variables dans le tabès et la paralysie générale suivant les différents cas cliniques où jouent les facteurs d'ancienneté de la maladie, de rapidité d'évolution et de traitement suivi. Le plus souvent on constate une augmentation légère du taux des polypeptides dans le liquide céphalo-rachidien parallèlement à une faible leucocytose. Les ponctions lombaires ont été pratiquées suivant le procédé classique.

Nous prenons comme terme de comparaison le L. C. R. normal:

Tension au manomètre de CLAUDE : 15 cm. en position couchée, 30 cm. en position assise.

Transparence: eau de roche.

Cytologie: 1 ou 2 lymphocytes au mm³.

Chimie: NaCl: 7 g.

Albumine: de 0 g. 20 à 0 g. 25.

Glucose: 0 g. 60.

Urée: 0 g. 20.

Polypeptides: 1 à 2 milligrammes.

Résultats obtenus par la méthode de Lefaux modifiée par A. Collet

Les résultats que nous publions concernent des cas pathologiques où le taux des polypeptides du L. C. R. traduit en index tyrosine est normal (soit 1 ou 2 milligrammes au plus) ou augmenté (notre maximum a été de 10 milligrammes). Nous avons vu ce que renfermait le L. C. R. considéré comme normal. En plus de ses différents éléments chimiques ou cytologiques, il montre une réaction de floculation au benjoin colloïdal négative dans les zones syphilitique et méningée. Nous publions dans cet ouvrage des résultats d'analyses de L. C. R. effectuées dans des maladies chroniques de l'axe cérébro-spinal comme certaines maladies mentales ou la P. G. et des syndrômes méningés aigus ou sub-aigus: méningites ourliennes, tuberculeuses, cérébro-spinales à méningocoques, encéphalites.

Nous nous sommes attaché à l'étude des variations de la polypeptidorachie dans les syndrômes méningés aigus surtout.

Si les affections des organes nerveux entraînent des modifications cytologiques, chimiques, colloïdales, et humorales dans le L. C. R. ce sont surtout les affections aiguës des méninges qui provoquent les plus profondes modifications. La tension du liquide est elle-même capable d'en modifier la composition.

Dans ces syndrômes méningés, nous groupons: les méningites infectieuses suraiguës ou aiguës, les méningites subaiguës et chroniques. Nous ne rappellerons pas ici la description des divers types cliniques observés chez les malades sur lesquels les ponctions lombaires ont été faites: méningites aiguës à pneumocoques, méningites aiguës cérébro-spinales à méningocoques, méningites tuberculeuses, méningites syphilitiques, ni l'énorme différence d'acuité inflammatoire qui existe entre une méningite syphilitique chronique et une méningite aiguë à méningocoque par exemple, et nous nous bornerons à rappeler brièvement les aspects symptomatiques variés, parfois incomplets ou frustes, surtout dans les méningites chroniques.

Dans les états méningés aigus, les grands signes cliniques, dont la valeur séméiologique est certaine, ont été observés chez la plupart des malades dont nous avons étudié le L. C. R.: raideur de la nuque, signe de Kernig, signe de Brudzinski.

Dans les syndrômes médullaires purs ou complexes ont été vérifiés des troubles de la réflectivité, de la motricité, et de la sensibilité.

Dans les syndrômes encéphaliques, en plus de ces troubles ont été vérifiés d'autres signes cliniques, comme les troubles de la statique, les troubles sympathiques, des organes des sens, de l'activité psychique.

Nous avons enfin dosé le taux des polypeptides dans quelques cas de neuro-psychiâtrie (déments, débiles) à titre de comparaison.

Voici, sous forme de tableaux une série de résultats portant sur tous ces cas, aigus ou chroniques.

Les liquides étudiés ont leur provenance désignée par les abréviations suivantes:

H. C. = Hôpital Central.

Mar. = Hôpital Maringer (Service des contagieux).

Séd. = Hôpital Sédillot.

As. = Asile de Maréville.

TABLEAUX.

Oreillons simples

Voici les résultats de 13 dosages de L. C. R. dans
des cas d'oreillons simples.

(Sed.)

Polypeptides (en mg.)	Albumine (en g.)	Cytologie (en mm ³)	Benjoin colloïdal
1	0,20	2 cell. (1)	00000222200000
3	»	2 —	00000022211000
3	»	1 —	00000022221100
1	»	1 —	00012221000000
1	»	2 —	00002222210000
1	»	1 —	00002221000000
1	»	2 —	0000002211½000
1	»	2 —	0000022221½000
2	0,30	3 —	0000022221½000
2	0,25	3 —	0000222221½000
1	»	1 —	00000½2221½000
1	»	1 —	00000½2221½000
1	»	1 —	0000001½1½0000

(1) Lymphocytes.

MENINGITES OURLIENNES

(Séd.)

Polypeptides en milligrammes	Cytologie	Albumine en grammes	Benjoin colloïdal
5	20 cellules	0,20	00000222120000
5	1.300 —	0,68	00000222222000
5	1.000 —	0,55	000000222221½0
2'	8 —	0,25	0000022221½000
4	28 —	0,40	00000222221½00
2	100 — (grande abondance de lymphocytes)	0,30	00000222200000

Dates des P. L.:
 21-3-36
 21-3-36
 28-3-36
 27-3-36
 27-3-36
 27-3-36

MÉNINGITES TUBERCULEUSES

(Séd.)

Polypeptides	Albumine	Cytologie	Benjoin colloïdal	Germes
8 mg.				BK +
10 mg.	2,40 g.	300 cellules	22222220000220	BK +
10 mg.	1,09 g.	256 —	—	BK +

Dates : 25-3-36

27-3-36

28-3-36

MÉNINGITES TUBERCULEUSES

M^{no} G Y. (H. C.).

Polypeptides	Albumine	Globuline	Glucose	Chlorures	Cytologie	Benjoin Colloïdal
9 mg.	1,09 g.	présence	0,39	7,02	256	normal

M. Schw... (salle des agités, H. C.).

Liquide jaune	
Cytologie	121 cellules (nombreux lymphocytes, quelques polynucléaires, quelques hématies).
Germe	BK granuleux en petits amas.
Albumine total	3,56 g.
Globuline	Présence.
Glucose	0,21 g.
Polypeptides	7 mg.

MÉNINGITES CÉRÉBRO-SPINALES

(Mar.)

Polypeptides	Albumine	Glucose
5 mg.	3 g.	»
7 mg.	1,70 g.	0,31 g.
2 mg.	1,20 g.	0,48 g. polypeptides sériques: 26 mg.
6 mg.	2 g.	0,30 g.
15 mg.	»	» (après injection de sérum)
12 mg.	1 g.	0,50 g.
6 mg.	0,50 g.	0,42 g.
5 mg.	0,50 g.	0,48 g.

P. L. ou P. S. O. faites chez le même malade aux dates suivantes:

26-8-36 30-8-36
 27-8-36 31-8-36
 28-8-36 1-9-36
 29-8-36 7-9-36 (guérison)

MÉNINGITES CÉRÉBRO-SPINALES

(Mar.)

Mlle G. B...

Polypeptides	Albumine	Glucose	Cytologie
5 mg. 24 heures plus tard: 17 mg.	0,60 g. 1 g.	0,38 g. 0,40 g.	Très nombreux polynucléaires Nombreux polynucléaires (après injection de sérum)

Dosages suivants :

18 mg.	1,80 g.	0,39 g.	Nombreux polynucléaires
17 —	2 g.	0,30 g.	quelques lymphocytes
16 —	2,20 g.	0,25 g.	Moins nombreux éléments
			Plus nombreux lymphocytes

(Guérison de la malade)

POLYOMYÉLITE

M. Rem... (Séd.)

Polypeptides : 5 milligrammes.

M. Schw... (H. C.)

Polypeptides :

1 milligramme	
1	—
1	—
2	—
1	—
	2-9-36
	3-9-36
	4-9-36
	5-9-36
	6-9-36

M. Fin... : 8 milligrammes. (Mar.)

M. Fl. P... (H. C.)

Polypeptides	Cytologie	Glucose	Albumine	Globuline	Benjoin colloïdal
5 mg.	12 cellules	0,62	0,97	présence	dévié à gauche
4 mg.	2,2 —	0,60	1 g.	présence	dévié à gauche

(P. L. à 10 jours d'intervalle.)

ENCÉPHALITE ÉPIDÉMIQUE.

Mlle F. R... (H. C.)

Polypeptides	Cytologie	Albumine	Glucose	B. W	
7 mg.	0,8	0,29	0,58	0	Liquide incolore

TETANOS

M. B. R... (Mar.)

Polypeptides	Cytologie	Glucose	Albumine	B. W	Benjoin	Chlorures	
2 mg.	1 cellule	0,50	0,20		normal	7,15	liquide incolore

SYRINGOMYÉLIE

M. B... (H. C.)

Polypeptides	Albumine	Cytologie	Globuline	Glucose	Alexine	Benjoin colloïdal
4 mg	0,46 g.	0,6	présence	0,64 g.	0	00001222210000

HÉMORRAGIE MÉNINGÉE

M. D. G... (H. C.)

Polypeptides	Albumine	Cytologie	Globuline	Gluc.	Benjoin colloïdal
6 mg.	1,04 g.	54 cellules	présence	0,67 g.	Dévié légèrement à gauche

A noter dans la cytologie: 65 % de polynucléaires;
35 % de lymphocytes;
plus de nombreuses hématies bien conservés.

Réaction à l'alexine: négative.

Liquide transparent *troublé par le sang*, couleur jaune.

MÉNINGITES LYMPHOCYTAIRES

Mme A... (H. C.)

Polypeptides	Albumine	Cytologie	Glucose	Réaction à l'alexine pour syphilis
4 mg.	0,32	18 lymphocytes	0,55	Négative

J. P... (H. C.)

4 mg.	0,41	2 lymphocytes	présence	0,51	Négative

RÉACTION MÉNINGÉE APRÈS PNEUMOPATHIE

M. A. P... (H. C.)

Polypeptides	Cytologie	Albumine	Globuline	Benjoin colloïdal
4 mg.	4 cellules	0,21 g.	présence	dévié à gauche

Claude: 15 cm.

Queckenstedt: 28 cm.

Liquide incolore, limpide.

PARALYSIE GÉNÉRALE

M. Th... (H. C.)

polypeptides	Albumine	Cytologie	Globuline	Benjoin	Alexine
4 mg.	0,29 g.	4 cellules	0	Très à gauche	Positive

Sang.: (Calmette-Massol: positive).

Jacobsthal: positive.

Kahn: positive.

TABÈS

Mme D... (H. C.)

Polypeptides	Albumine	Cytologie	Globuline	Glucose	Benjoin colloïdal
3 mg.	0,34 g.	2,4 cellules	0	0,53 g.	0000122221000000

Mme V... (H. C.)

Polypeptides	Albumine	Cytologie	Globuline	Glucose	Benjoin colloïdal
5 mg.	0,25 g.	11 cellules	0	0,47 g.	0000001100000000

Réaction à alexine: positive.

Culot de centrifugation: quelques lymphocytes — ni polynucléaires, ni germes.

PARKINSON FRUSTE

M. M... (H. C.)

Polypeptides	Albumine	Cytologie	Glucose	Benjoin colloïdal
3 mg.	0,28 g.	4 cellules	0,68 g.	Un peu dévié à gauche

Claude: 10.

Queckenstedt: 12.

Liquide limpide, incolore.

AFFECTIONS MENTALES

Voici à titre indicatif, quelques résultats obtenus dans ces affections :

(As.) *Confusion mentale*

Polypeptides	2 mg.
Cytologie	0,4 cellule.
Albumine	0,20 g.
B. W.	négatif.
Glucose	0,50 g.
Benjoin	normal.

Déséquilibre constitutionnel

Polypeptides	2 mg.
Cytologie	1,7 cellule.
Albumine	0,16 g.
B. W.	négatif.
Benjoin	normal.

Hallucinose

Polypeptides	1 mg.
Cytologie	0,2 cellule.
Albumine	0,22 g.
B. W.	négatif
Benjoin	normal.

Débilité mentale

Polypeptides	1 mg.
Cytologie	0,3 cellule.
Albumine	0,12 g.
B. W.	négatif.
Glucose	0,60 g.
Benjoin	normal.

INTERPRÉTATION des RÉSULTATS

Les dosages des polypeptides furent effectués dans les liquides céphalo-rachidiens d'origines les plus diverses, normaux ou pathologiques, dans des affections de l'axe cérébro-spinal à évolution lente ou rapide, et plus particulièrement dans les syndrômes méningés aigus qui fournirent nos principaux éléments de recherches.

Si les oreillons simples ont une polypeptidorachie souvent normale, quelquefois légèrement anormale, dans les *méningites ourliennes* on constate une hyperpolypeptidorachie modérée dont l'évolution du taux est plus parallèle à l'albuminorachie qu'à la cytologie.

Cette polypeptidorachie est assez analogue dans les cas de *méningites lymphocytaires*, d'origine indéterminée.

Dans les *méningites cérébro-spinales*, malgré l'abondance de la réaction cellulaire et la désintégration considérable des cellules, le chiffre des polypeptides est en général inférieur à celui des méningites tuberculeuses.

Dans les *méningites tuberculeuses*, le taux des polypeptides augmente considérablement lorsque s'élèvent le taux d'albumine et le nombre d'éléments cellulaires du liquide céphalo-rachidien.

Dans la *paralysie générale* nous avons constaté une hyperpolypeptidorachie, légère le plus souvent, sans

doute due à la création de polypeptides *in situ* (dissociation cyto-polypeptidique).

Dans les états méningés aigus, où le nombre d'éléments cellulaires est élevé comme dans la méningite cérébro-spérale qui en est le type, il semble que l'influence de la polypeptidémie sérique sur l'hyperpolypeptidorrhée soit bien plus grande que celle de la désintégration des cellules pourtant nombreuses. C'est donc à la faveur de l'inflammation méningée que le seuil de passage des polypeptides du sang, vers le liquide céphalo-rachidien est abaissé sensiblement. La barrière méningée est ici entr'ouverte. Il semble bien que dans les états méningés aigus l'importance de la polypeptidémie, *influence générale*, soit plus grande que celle de la destruction et de l'altération cellulaires, *influence locale*.

Plusieurs de nos résultats d'analyse viennent à l'appui de cette idée. Prenons par exemple le cas d'une méningite à méningocoque A, déjà cité au cours de cet ouvrage. Le liquide était purulent, ce qui rendait difficile la numération des éléments cytologiques. Les ponctions lombaires ou sous-occipitales se sont échelonnées régulièrement du 26-8 au 1-9; les analyses ont donné, comme taux d'albumine au litre de L. C. R.: 1 g. 60, 1 g. 70, 1 g. 20, 2 g., 2 g., 1 g. 50, 0 g. 50 tandis que l'examen cytologique montrait une extrême abondance de polynucléaires altérés parmi lesquels apparaissent, à la date du 1-9, quelques rares lymphocytes. L'influence générale sérique sur la polypeptidorrhée est certaine. Mais ce qui est remarquable aussi c'est la chute brusque du taux des polypeptides annonçant l'amélioration de l'état clinique avant une diminution

sensible du nombre des éléments cellulaires, de même que souvent l'abaissement du taux des polypeptides précède l'abaissement du taux des albumines totales. Voici les différents index tyrosine durant cette période: 5 mg., 7, 3, 6, 15, (après injection de sérum anti-méningococcique A), 12, et brusquement 6 mg. (le 1-9).

VU :

Nancy, le 14 juin 1938.

Le Président de thèse,

DE V. DE LAVERGNE.

VU ET APPROUVÉ :

Nancy, le 16 juin 1938.

Le Doyen de la Faculté de Médecine

L. SPILLMANN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Nancy, le 16 juin 1938.

Le Recteur de l'Académie,

L. BRUNTZ,

Président du Conseil de l'Université.

BIBLIOGRAPHIE

- ARTHUS. — *Précis de Chimie physiologique*, 1932, Masson.
- CRISTOL (P.). — *Précis de Chimie biologique médicale*, Paris, Masson, 1935.
- FIESSINGER et HERBAIN. — Les dosages des polypeptides dans les solutions protidiques à concentration variable. *C. R. Soc. Biol.*, 5 avril 1930, 1.211.
- FIESSINGER (Noël). — La barrière méningée aux polypeptides. *C. R. Soc. Biol.*, 29 mars 1930, 1.099. — La polypeptidorachia. *Riforma Med. Napoli*, XLVI, 1.071, 7 juillet 1930. — Méningites toxiques et polypeptidorachie. *Revue de Médecine de Paris*, XLVII, p. 819, décembre 1930.
- FIESSINGER, MICHAUX et HERBAIN. — Contribution à l'étude des méningites toxiques. *Bull. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 9 mai 1930, p. 775.
- GOIFFON (R.) et SPAEY. — Mesure de l'index tyrosine des polypeptides sériques. *Bull. Soc. Biol.*, 1934, 16, 1.675
- GOIFFON (R.) et SPAEY. — Détermination colorimétrique de l'index tyrosine des polypeptides urinaires. *Bulletin de la Société de Chimie biologique*, 1934, 16, 1.686.
- MARTENS. — Contribution à l'étude de l'azote peptidique du sang. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1928, 10, 1.336-1.372. — Les principaux facteurs de régulation de l'amino-acidémie et de la polypeptydémie. *Arch. Int. Méd. exp.*, VIII, fasc. 3, 1933.
- PRUNELL (A.). — Polypeptidémie et polypeptidorachie dans la P. G. Dissociation cyto-polypeptidique. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1935, p. 1.082.

